Aus dem Städtischen Krankenhaus Ludwigshafen/Rh.
(Geburtsh.-gynäkol.Abtlg.: Doz. Dr. Kleine, Inn.Abt.: Prof. Dr. Ewig)

Über Veränderungen des Regelcyklus bei Diabetikerinnen.

+

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karl-Universität zu Heidelberg
vorgelegt von

Günther Bruhns
aus Singhofen/Unterlahnkreis

1940
Buchdruckerei Julius Kranzbühler & Cie., G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Dekan: Prof. Dr. Rodenwaldt

Referent: Doz. Dr. Kleine

Gedruckt mit Genehmigung
der Med. Fakultät Heidelberg

Seinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Ich danke an dieser Stelle aufrichtig Herrn Chefarzt Dr. med. habil. H. O. Kleine für die freundliche Überlassung des Themas und die mir gütigst gegebenen Ratschläge sowie Herrn Prof. Dr. med. Ewig für die freundl. Überlassung der Krankengeschichten.

Die übergeordnete Stellung des adenoiden Teiles der Hypophyse im gesamten innersecretorischen Apparat erkennt man heute immer klarer. So ließ sich eine auf die Schilddrüse und auf die Nebennierenrinde wirksame Komponente nachweisen. Andere Stoffe des Hypophysenvorderlappens wirken auf das Nebennierenmark und das allgemeine Wachstum, ebenso konnten auf die Keimdrüsen und das Pankreas wirksame Komponenten sichergestellt werden.

Für die wechselseitige Abhängigkeit der Hormondrüsen voneinander kann man heute schon einige sichere Angaben machen (Grab). Der Hypophysenvorderlappen regt die oben erwähnten Organe an und steuert sie, wird aber auch umgekehrt von diesen beeinflußt. Es besteht hier also immer eine wechselseitige Abhängigkeit. So ist es bekannt, daß bei Unterfunktion der Schilddrüse oft ein gewisser Ausgleich vom Organismus in Form einer stärkeren Entwicklung des Hyphophysenvorderlappens gesucht wird (Trendelenburg).

Aber auch unter Umgehung des Hypophysenvorderlappens gibt es wechselseitige Beziehungen zwischen den Hormondrüsen. So stellten W. H. Veil und O. Lipproß bei Behandlung mit männlichen Keimdrüsenhormonen keineswegs nur die bekannten spezifischen Wirkungen fest, sondern es traten auch bisher wenig beachtete Nebenwirkungen auf. Ob es sich hierbei um mittelbare Wirkungen durch Korrelationen im Organismus oder um echte Nebenwirkungen handelt, ist z. T. nicht sicher entschieden. Eine der wichtigsten entsprechenden Beobachtungen ist die deutliche Verbesserung der Kohlehydrattoleranz und Senkung des Blutzuckerspiegels bei Altersdiabetes durch Behandlung mit Keimdrüsenhormonen. Durch das männliche Keimdrüsenhormon wird nicht nur der Diabetes alternder Männer gebessert, es gelang auch, eine einwandfreie Heilung bei einem 17jährigen diabetischen Mädchen zu erzielen.

So unterstreicht auch E. Klaften die enge Beziehung zwischen Inselorgan und Genitalsphäre in seiner Mitteilung über

die Insulinbehandluug der Meno- und Metrorrhagien. Dabei traten bei prophylaktischer Insulinbehandlung von zu starken und zu langen Regelblutungen beachtliche Erfolge auf. Besonders erwiesen sich die Fälle von Polymenorrhoe für eine prophylaktische Insulinbehandlung geeignet. Es gelang unschwer, das Intervall von 14 Tagen auf 21,24 und schließlich auf 28 Tage zu verlängern. Gleichzeitig wurde die Dauer der Blutung verkürzt, und die Intensität der Blutung erfuhr eine beträchtliche Abnahme.

Noch eine andere Gruppe von Fällen wird von Klaften aufgeführt, die ebenfalls mit Poly- und Hypermenorrhoen und Dauerblutungen einhergehen und auf die Insulinbehandlung günstig reagieren. Es handelt sich dort teils um Frauen mit Störungen des Menstruationscyklus, in deren Ascendenz Diabetes angetroffen wird, teils um Frauen, die im Laufe der Jahre selbst an Diabetes erkrankten, bei denen die Insulinbehandlung der vor der diabetischen Erkrankung aufgetretenen Menstruationsstörungen ebenfalls einen guten Erfolg zu zeitigen pflegte.

Einen besonders günstigen Einfluß konnte Klaften bei den Fällen mit Metropathia hämorrhagica juvenilis mit Insulin feststellen, da, wie er meint, die Ansprüche an den endocrinen Apparat einschließlich des Inselorgans während der Wachstumsjahre bedeutend größere sind, wodurch bei sonst intaktem Apparat umso eher eine relative Minderfunktion des Inselorgans eintreten kann.

Ferner finden wir noch einige Beobachtungen über Beziehungen zwischen Diabetes und Fertilität der Frau, obwohl die Häufigkeit der Sterilität bei Diabetikerinnen seit Einführung des Insulins in die Therapie tatsächlich abgenommen zu haben scheint (P. Caffier).

Durch die therapeutische Anwendung des Insulins wurde die Konceptionsmöglichkeit der Diabetikerinnen gehoben. Bekanntlich leidet die Diabetica häufig an Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, Endometritis, lästiger Vulvitis sowie früh einsetzendem Klimakterium. Diese Erscheinungen sind als Folge der gestörten Stoffwechsellage anzusehen (H. Albers).

Für die Beziehung zwischen Diabetes und Sterilität gibt es zahlreiche Erklärungsmöglichkeiten. Zweifellos wird der

körperliche Allgemeinzustand durch den Diabetes ungünstig beeinflußt. Daraus können Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, Frigidität und — infolge Herabsetzung der Gewebsresistenz — auch chronische Endometritis entstehen.

Die verminderte Resistenz des diabetischen Organismus gewinnt für die Geburt besondere Bedeutung. In leichten Fällen bestehen gegen die Eheschließung keine Bedenken, nur muß für den Fall der Konception von vornherein ärztliche Kontrolle gefordert werden (G. Peco).

Bei Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Schwangerschaft besteht einerseits Lebensgefahr für die Mutter durch Coma, andererseits besteht die Gefahr der Geburt toter Früchte. Die Schädigung erfolgt fast immer durch Auftreten von Acidose. Diese darf in den Fällen von Schwangerschaft nicht ohne weiteres dem eigentlichen diabetischen Prozeß zugeschrieben werden, da die Schwangerschaft selbst zu Acidose führen kann (Acetonurieneigung und Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes).

Bei Gestosen kann vermehrte Acetonkörperausscheidung auftreten

1. durch die mit der relativen Unterernährung zusammenhängenden Vermehrung der Ketonkörper,
2. durch die infolge toxischer Schädigung der Leberfunktion herbeigeführte Störung der Verwertung der Milchsäure und vielleicht auch der Ketonkörper.

R. Peperkorn zeigt an Hand einer Reihe von Beobachtungen, daß auch die Menstruation einen verschlechternden Einfluß auf die diabetische Stoffwechsellage ausüben kann. Diese Verschlimmerung kann bis zum Coma führen. Bei sonst zuckerfreien Diabetikerinnen fällt die Nylanderprobe z. Zt. der Menstruation häufig positiv aus. Außerdem wurde sowohl ein Ansteigen des Blutzuckers als auch Acetonurie während der Tage der Periode beobachtet. Das Auftreten dieser Erscheinungen zeigt sich bei ein und derselben Person nicht gleichmäßig bei jeder Periode. Die Verschlimmerungen sind meist vorübergehender Natur. Doch wurde auch beobachtet, daß sie bestehen bleiben und fortschreitende Verschlimmerung zeigten. Oder man sah schubweise Verschlechterungen während mehrerer aufeinanderfolgender Menstruationen. Man muß also bei Diabetikerinnen

mit einer Toleranzverschlechterung während der Menstruation rechnen.

Priesel und Wagner machten die Erfahrung, daß bei Mädchen, bei denen schon vor Einsetzen des Diabetes die Geschlechtsfunktionen begonnen hatten, bei schwerem Diabetes Cessatio mensium eintrat; bei Besserung der Stoffwechsellage wurden die Menses wieder regelmäßig (R. Neurath).

Wetzel-Albers führen den Diabetes, zum Mindest in der Mehrzahl der Fälle, auf eine konstitutionelle Minderwertigkeit des Pankreas zurück, die häufig verborgen bleiben kann. Oft tritt daher der Diabetes erst bei endocriner Umstellung des Organismus in Erscheinung. Für die Häufigkeit des Vorkommens bei Männern und Frauen errechneten die genannten Autoren 56,4 % erkrankte Frauen gegenüber 43,55 % erkrankten Männern. Während der 4 1/2 Jahre, über die sich die Untersuchungen erstreckten, wurden 567 Diabetikerinnen behandelt. Bezüglich des Lebensalters, in welchem der Diabetes zum ersten Mal bemerkt oder ärztlich festgestellt wurde, kamen die genannten Autoren zu folgender Feststellung:

	Frauen	Männer
bis 40. Jahr	10,39 %	23,01 %
ab 40. Jahr	89,61 %	76,99 %

Im Folgenden wurde der Versuch gemacht, durch eigene Untersuchungen an Diabetikerinnen die Beziehungen zwischen Diabetes und Cyklusgeschehen der Frau zu klären.

Unsere Nachforschungen erfaßten 28 Patientinnen des Städt. Krankenhauses (innere- und geburtshilflich-gynäkologische Abteilung) in Ludwigshafen Rh., die während der Zeit ihrer Geschlechtsreife an Diabetes melitus erkrankten (1928—1939).

1. Diabetikerinnen ohne Veränderungen des Menstruationszyklus:

Bei 11 Patientinnen traten im Regelzyklus seit der Erkrankung an Diabetes mellitus keine Veränderungen auf. Das Alter

bei der klinischen Behandlung dieser 11 Patientinnen lag außer bei zweien (22 bezw. 26 Jahre) zwischen 34 und 51 Jahren. Es handelte sich bei ihnen um teils leichten, teils schweren Diabetes melitus. Eine Patientin gibt an, bei hohem Blutzuckergehalt vermehrt Pruritus genitalis gehabt zu haben.

Über die Fertilität läßt sich hierbei Folgendes feststellen:

4 Patientinnen: 0 Partus, 0 Abortus;
7 Patientinnen: 1—5 Partus, 0—2 Abortus.

2. Diabetikerinnen mit Veränderungen des Menstruationszyklus:

Der zuerst genannten Gruppe stehen 17 Patientinnen gegenüber mit Veränderungen im Regelzyklus. Davon setzte bei 10 Patientinnen vor der klinischen Behandlung des Diabetes für einige Monate bis zu einer Dauer von 4 Jahren Cessatio mensium ein. Das Alter dieser 10 Patientinnen lag, mit Ausnahme von 5 (35 bezw. 37, 42 und 49 Jahre) zwischen 14 und 28 Jahren. 1 Patientin klagte während der Cessatio mensium vermehrt über Leib- und Kopfschmerzen sowie über Schwindel. Es handelte sich bei allen 10 Patientinnen um mittleren bis schweren Diabetes mellitus.

Nachstehend folgt die tabellarische Übersicht über diese 10 Patientinnen:

1. Mittelschwere Fälle:	Alter:	Dauer der Amenorrhoe:
	20	4 Monate
	42	12 „
	49	6 „
2. Schwere Fälle:	**Alter:**	**Dauer der Amenorrhoe:**
	14	9 Monate
	16	8 „
	25	3 Jahre
	28	9 Monate
	35	9 „
	37	12 „
	42	4 „

Was die Fertilität dieser 10 Patientinnen anbetrifft, hatten 5 weder Partus noch Abortus (in der Mehrzahl wegen Ehelosigkeit), die übrigen 5 Patientinnen: 1—4 Partus, 0—2 Abortus. 1 Patientin gab übrigens an, daß sie noch 2 zuckerkranke Brüder habe, eine andere 1 zuckerkranke Mutter und Schwester.

Bei den restlichen 7 Patientinnen dieser Gruppe mit Veränderungen im Menstruationszyklus waren die Regelblutungen seit der Erkrankung an Diabetes mellitus teils regelmäßiger (1), teils schwächer (2), teils stärker (1) geworden, teils waren die Regelblutungen von kürzerer Dauer (1). Bei 2 Patientinnen bestand neben dem Diabetes gleichzeitig eine glanduläre Hyperplasie des Endometriums.

1 Patientin von 16 Jahren gab an, wenn die Regelblutungen verspätet auftraten, sei auch immer der Harnzucker vermehrt gewesen, dagegen sei der Harnzucker gering gewesen, wenn die Regelblutungen rechtzeitig auftraten. 1 Patientin verspürte zur Zeit der Menses vermehrtes Durstgefühl.

1 Patientin: 0 Partus, 0 Abortus;

6 Patientinnen: 1—5 Partus, 0—2 Abortus.

Folgende Übersicht gibt Auskunft über die Fertilität unserer sämtlichen verheirateten Diabetikerinnen:

1. Leichte bis mittelschwere Fälle:	Alter:	Partus:	Abortus:
	43	2	0
	43	0	0
	43	2	2
	43	5	0
	43	1	0
	42	3	0
	41	2	0
	40	2	0
	40	1	0
	34	1	0
	26	0	0
	22	1	0
2. Schwere Fälle:	Alter:	Partus:	Abortus:
	49	2	0
	42	0	0
	42	3	1
	37	4	0
	35	1	0
	28	0	1

Von der Wirkung des Insulins auf Zyklusanomalien war festzustellen, daß die Amenorrhoe verschwand, sobald die betreffende Patientin zuckerfrei wurde. Da zur Einstellung des Diabetes mellitus in allen diesen Fällen die Injektion von Insulin notwendig wurde, es sich aber andererseits fast durchweg um schwere Fälle von Diabetes mellitus handelte, gewinnt man den Eindruck, daß die Beseitigung der Amenorrhoe durch Wiederherstellung der vorher gestörten Stoffwechsellage gelang. Für eine direkte Beeinflussung des Zyklusgeschehens durch Insulingaben konnte kein eindeutiger Beweis erbracht werden.

Unter die Gruppe mit Veränderungen des Menstruationszyklus wären noch die Patientinnen mit einer Metropathia haemorrhagica zu rechnen. Diese Veränderungen fanden sich aber nur bei 2 schon in der Menopause stehenden Frauen. Eine Metropathia haemorrhagica juvenilis (cystisch glanduläre Hyperplasie des Endometriums) zeigte sich bei keiner unserer Patientinnen.

Zusammenfassung:

1. Bei 39 % der untersuchten 28 Patientinnen traten nach Erkrankung an Diabetes millitus keine Veränderungen im Regelcyklus auf. Das Alter der Patientinnen betrug in der Mehrzahl über 30 Jahre.
2. Veränderungen im Regelcyklus (Amenorrhoe, Hypo-, Hypermenorrhoe und Polymenorrhoe) waren bei 61 % der erfaßten Patientinnen festzustellen. Das Alter dieser Patientinnen lag in der Mehrzahl unter 30 Jahren, entsprechend den von Priesel und Wagner gemachten Erfahrungen.
3. Bei 2 unserer Patientinnen fand sich eine Metropathia haemorrhagica (glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums). Da es sich um bereits praeklimakterische Frauen handelte, bei denen eine Röntgenmenolyse durchgeführt wurde, kann kein Urteil darüber abgegeben werden, ob durch Insulin eine Normalisierung bei glandulär-cystischer Hyperplasie des Endometriums bewirkt wird.
4. Eine auffallende Verschlechterung der Fertilität konnte entsprechend den Angaben der Literatur auch bei unseren Patientinnen nicht gefunden werden.

Literaturverzeichnis:

Albers H.: „Schwangerschaft und Diabetes", Ztrlbltt. f. Gynäk. Jahrgg.: 1938, 17.

Caffier P.: Ztrlbltt. f. Gynäkol, 1938, 6.

Grab: Vitamine und Hormone 1937.

Klaften E.: „Über die Insulinbehandlung der Meno- u. Metrorrhagien", Wiener klin. Wochenschrift, 1935, 49.

Neurath R.: Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes V. Band, 4. Teil 1928

Peco G.: „Diabetes und Conception", Ztrlbltt f Gynäkol. 1931, 3.

Peperkorn R.: „Menstruation und Diabetes", Ztrlbltt. f. Gynäkol, 1934, 25.

Schur H.: „Diabetes mellitus u. Schwangerschaft", Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes, V. Band, 4. Teil, 1928.

Trendelenburg: Die Hormone, Band 2, 1934.

Veil W. H. und Lipproß O,: Klin. Wschr., 1938, 19.

Wetzel-Albers: „Statistische Studie über die Diabetesfälle", Med. Welt, 1938, 409.

Lebenslauf.

Am 14. Juli 1912 als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. K. L. Bruhns in Singhofen/Unterlahnkreis geboren, beendete ich 1933 in Oberlahnstein den Besuch des humanistischen Gymnasiums und bezog nach Ableistung des freiwilligen Arbeitsdienstes im selben Jahr die Ludwigs-Universität in Gießen. 1936 bestand ich dort das Physikum. Die klinischen Semester besuchte ich in Heidelberg, wo ich 1938/39 das Staatsexamen ablegte. Das praktische Jahr begann ich am 1. Juli 1939 an der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Ludwigshafen/Rhein und blieb dort bis zu meiner Einziehung zum Kriegsdienst am 10. 2. 1940. Seitdem befinde ich mich bei einer San.Ers.Abtlg. im ehemaligen Polen. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 1. Sept. 1939.